

SE36-cVLPマラリアワクチンの開発

プロジェクト
責任者

大阪大学 微生物病研究所 マラリアワクチン開発研究グループ

特任教授 堀井 俊宏

プロジェクト概要

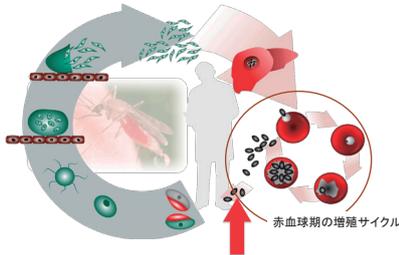
BK-SE36マラリアワクチンはSE36組換えタンパク質を水酸化アルミニウムゲル(AHG)を混合したものであり、ウガンダにおける臨床研究の結果72%の発症防御効果を示した。さらに、ワクチン誘導抗体価を上昇させることにより、より一層高い効果が期待できることが明らかとなった。そこで抗体価を上げるためBK-SE36マラリアワクチンに核酸アジュバントであるCpG-ODN(K3)を添加した。2018年5月にブルキナファソにおけるNPC-SE36/CpGのPhase Ibを開始し、2020年4月に最終観察を終了した。

一方、従来の製造方法ではアフリカ諸国で使用するにはコストが高すぎ、また年間の製造総本数も限られているため、剤型をSE36-cVLPに変更した。SE36-cVLPはSE36/CpGに比べて数倍の抗原性を示し、かつ、数十分の1のコストで製造できる。現在チュービンゲン大学で成人を対象とした人工感染によるPhase I/IIa試験(CHMI)を実施するためGMP製造を進めている。



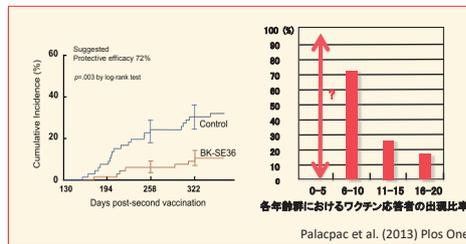
流行地での犠牲者は年間60万人

熱帯熱マラリア原虫の生活環



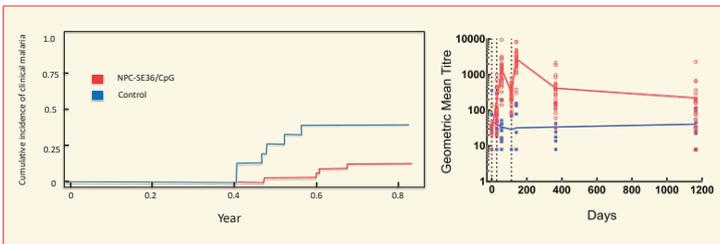
抗SE36抗体はマラリア原虫メロソイトを攻撃する。

ウガンダにおける第Ib相臨床試験のフォローアップでの結果



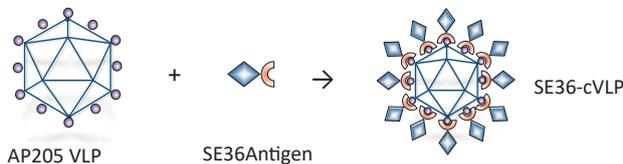
左の図は、ウガンダにおけるBK-SE36/AHGワクチンPhase Ibのフォローアップの結果を示す。ワクチン応答者は若年層に多く現れ、加齢とともに感染を繰り返し、免疫寛容が生じると考えられる。WHOがマラリアワクチン接種の対象と考える0-5歳児においては多くのワクチン応答者が現れると予測される。

NPC-SE36/CpGの第Ib相臨床試験におけるマラリア発症防御効果とワクチン誘導抗体価の経年変化



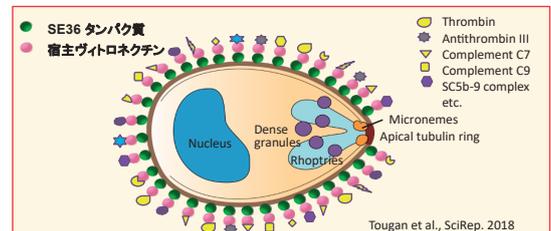
NPC-SE36/CpGの安全性試験(Phase Ib)を実施した結果、ワクチン接種による重篤な副作用は報告されていない。また、ワクチン接種より1年にわたりマラリア発症を計測した。その結果、74% (p=0.035)の発症防御効果が得られた。さらに、ワクチン接種による誘導抗体価を3年にわたり追跡調査した結果、ワクチン接種後3年を経ても高い抗体価が維持されていることが明らかとなった。

ファージキャプシドとSE36を結合させた新たな製剤型によるマラリアワクチンの開発



アフリカで実施した上記の臨床試験でSE36がマラリアワクチンの候補抗原として極めて優れていることが示された。一方、従来の製造方法ではアフリカ諸国で使用するにはコストが高すぎ、また年間の製造総本数も限られているため、大腸菌のRNAファージのキャプシドと生産菌を変更し生産性を高めたSE36タンパク質を結合させたSE36-cVLPに剤型を変更した。SE36-cVLPはSE36/CpGに比べて数倍の抗原性を示し、かつ、数十分の1のコストで製造できる。現在チュービンゲン大学でCHMIを実施するためGMP製造を進めている。

SE36タンパク質の生物学的機能



SE36は宿主タンパク質をハイジャックし、メロソイトの表面を分子カムフラージュすることで、免疫系からの攻撃を回避している。そして宿主ウイルスノックアウトと強固に結合することでSE36に対する免疫寛容を誘導する。一方、流行地では免疫寛容のため抗体応答が低く、宿主免疫による選択圧がかからないことが、SE36の遺伝子多型が低い原因と考えられる。

対象疾患: 熱帯熱マラリア
特許情報: 特許出願中

技術の特徴: マラリア・プラスモジウム抗原ポリペプチドSE36とcVLPを結合させたSE36-cVLP新規マラリアワクチン

市場性: 熱帯熱マラリアには年間2-3億人が感染し、5歳以下の幼児を中心に年間60万人以上が死亡する感染症である(WHO Report 2024)。その抜本的な対策として効果の高いワクチンの開発が期待されている。

開発における課題: 流行地域での大規模臨床試験を実施するための資金の獲得。

Development of SE36-cVLP Malaria Vaccine

Principal Investigator

Laboratory of Malaria Vaccine Development,
Research Institute for Microbial Diseases, The University of Osaka

Special Appointed Professor Toshihiro HORII

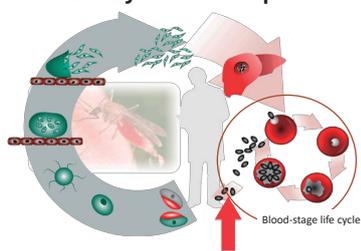
Project Outline

The BK-SE36 malaria vaccine, which combines SE36 recombinant protein with aluminum hydroxide gel (AHG), demonstrated a 72% protective efficacy in clinical trials in Uganda. Furthermore, studies indicated that increasing vaccine-induced antibody titers could potentially enhance efficacy. Thus, to boost antibody titers, the nucleic acid adjuvant CpG-ODN (K3) was added to the BK-SE36 malaria vaccine. Phase Ib clinical evaluation of NPC-SE36/CpG vaccine commenced in Burkina Faso in May 2018, with final observations completed in April 2020. However, the conventional manufacturing process proved too costly for widespread use in African countries and was limited in annual production capacity. As a result, the formulation was modified to SE36-cVLP. SE36-cVLP exhibits several-fold higher antigenicity than SE36/CpG and can be manufactured at a fraction of the cost. Currently, GMP manufacturing is underway to conduct a Phase I/IIa controlled human malaria infection (CHMI) study at the University of Tübingen.



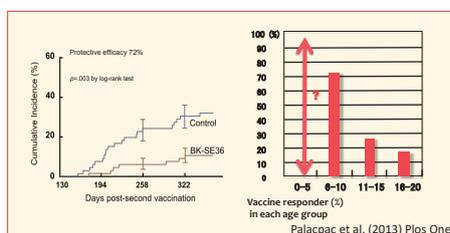
Malaria kills 0.6 million people

Life cycle of *P. falciparum*



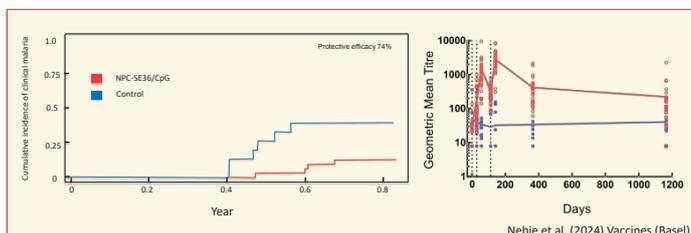
Anti SE36 antibody attacks merozoite of the parasite

The results of phase Ib clinical trial and follow-up research in Uganda



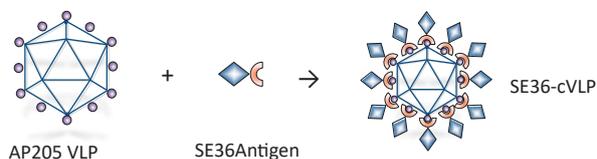
The figure on the left shows the follow-up results from the Phase Ib trial of BK-SE36/AHG vaccine in Uganda. The data suggests that vaccine responsiveness is more prevalent in younger age groups, while repeated infections with age may lead to development of immune tolerance. Consequently, a higher proportion of vaccine responders is anticipated among children aged 0-5 years, who are identified by the WHO as the primary target population for malaria vaccination.

Protective efficacy of BK-SE36/CpG in Phase Ib clinical trial and changes in vaccine-induced antibody titers over time



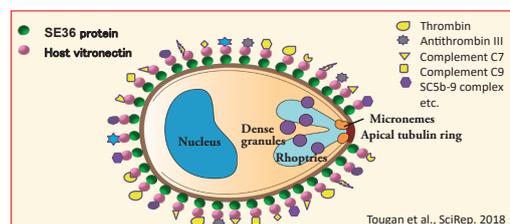
A Phase Ib safety study of BK-SE36/CpG was conducted in Burkina Faso with no serious vaccine-related adverse events reported. Malaria incidence was also measured for one year following vaccination, with a protective efficacy of 74% ($p=0.035$). Furthermore, a three-year follow-up assessment of vaccine-induced antibody titers revealed that high antibody titers were maintained even three years after vaccination.

Development of a malaria vaccine using a new formulation combining phage capsid and SE36



The clinical trials conducted in Africa demonstrated that SE36 is an excellent candidate for a malaria vaccine. However, the conventional manufacturing method is prohibitively expensive for widespread use in Africa, and is limited in annual production capacity. To address these challenges, the formulation was redesigned as SE36-cVLP, which combines the SE36 protein and the capsid of the *E. coli* RNA phage. SE36 protein is efficiently produced in another bacterial expression system. SE36-cVLP exhibits several-fold higher antigenicity than SE36/CpG and can be manufactured at a fraction of the cost. GMP manufacturing is currently underway to be able to conduct a CHMI study at the University of Tübingen.

Biological function of SE36 protein



SE36 hijacks host proteins and molecularly camouflages the surface of merozoites to avoid attack by the immune system. It also induces immune tolerance to SE36 by tightly binding to host vitronectin. In endemic areas, antibody responses against SE36 are low due to immune tolerance. The lack of selective pressure from host immunity is thought to be the reason for the low level of SE36 genetic polymorphism.

Target disease: Malaria

Patent information: Patent pending.

Technology features: A novel malaria vaccine, SE36-cVLP, combining the malaria *Plasmodium* antigen polypeptide SE36 with cVLP.

Marketability: Falciparum malaria is an infectious disease that infects 200-300 million people annually and kills more than 600,000 people, mainly infants under the age of 5 (WHO Report 2024). The development of a highly effective vaccine is expected as a drastic measure.

Development challenges: Obtaining funding to conduct large-scale clinical trials in endemic areas.